【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ	2	閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか
P	周閉経期以降の女性	
I	HRT施行	
C	非投与女性あるいはプラセボ投与	
臨床的文脈	有子宮女性に対するエストロゲン+黄体ホルモン併用療法（EPT）では乳癌リスクは上昇するがメタ解析によるリスクは生活習慣によるリスクと変わらない。 子宮摘出後女性に対するエストロゲン単独療法（ET）では乳癌リスクは上昇する可能性があるが、リスク増加はEPTより小さい。	

O1	乳癌リスク
非直接性のまとめ	大きな問題なし
バイアスリスクのまとめ	大きな問題なし
非一貫性その他のまとめ	人種差は考慮すべき
コメント	メタ解析あり

O2	

O3	

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	2	閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか
P	閉経後女性	
I	HRT施行	
C	プラセボ投与	
臨床的文脈	有子宮女性に対するHRTでは8～40%に不正性器出血を認める。 プラセボに対するリスクは7.7倍と有意である。	

O1	不正性器出血リスク
非直接性のまとめ	大きな問題なし
バイアスリスクのまとめ	大きな問題なし
非一貫性その他のまとめ	人種差は考慮すべき
コメント	

O2	

O3	

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ	2	閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか
P	閉経後女性	
I	HRT施行	
C	非投与女性あるいはプラセボ投与	
臨床的文脈	HRTはホットフラッシュ回数を低下させる その他、不眠、寝汗、膣乾燥感、関節痛や健康関連QOLなども改善する。	

O1	更年期障害
非直接性のまとめ	大きな問題なし
バイアスリスクのまとめ	大きな問題なし
非一貫性その他のまとめ	人種差は考慮すべき 更年期障害のどの症状をアウトカムとするか
コメント	ホットフラッシュの回数については、メタ解析あり

O2	

O3	

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ	2	閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか
P	閉経後女性	
I	HRT施行	
C	プラセボ投与あるいはHRT非施行	
臨床的文脈	HRTにより骨量は増加し、骨折リスクは低下することはほぼ一貫した結果である （少なくとも骨量が低下したり、骨折リスクが上昇することはない）	

O1	骨量　骨折リスク
非直接性のまとめ	大きな問題なし
バイアスリスクのまとめ	大きな問題なし
非一貫性その他のまとめ	人種差は考慮すべき
コメント	骨量についてはメタ解析あり（Abdi 2017）

O2	

O3	

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	2	閉経後女性ホルモン補充療法は乳癌発症リスクを増加させるか
P	閉経後女性	
I	HRT施行	
C	非投与女性あるいはプラセボ投与	
臨床的文脈	コクランのメタ解析によれば、HRTは心血管系疾患に対する一次予防にも二次予防にも効果はない。 一次予防における脳卒中・VTE・PEリスクを上昇させるが（経皮製剤では上昇しない）、CVDによる死亡、非致死性心筋梗塞、狭心症はリスクの増加はない。二次予防においては、VTE・PEリスクを上昇させるが、CVDによる死亡、非致死性心筋梗塞、狭心症、脳卒中のすべてにおいてリスクの増加はない。これらのことから、効果はニュートラルと考えられる。 ただし、閉経後10年以内に限るとリスクは低下する（タイミング仮説）。	

O1	心血管系疾患
非直接性のまとめ	大きな問題なし
バイアスリスクのまとめ	大きな問題なし
非一貫性その他のまとめ	人種差は考慮すべき
コメント	メタ解析あり

O2	

O3	

【4-10　SR レポートのまとめ】

CQ2

乳癌リスク

有子宮女性に対するエストロゲン+黄体ホルモン併用療法（EPT）では乳癌リスクは上昇する 特に 5 年以上ではリスクが有意に上昇する可能性がある 子宮摘出後女性に対するエストロゲン単独療法（ET）ではリスク上昇するというメタ解析が多いが、リスクは変わらないというメタ解析もある リスクの上昇は EPT よりも小さい 閉経や内分泌に関連した 7 つの国際学会の共同コンセンサス（2016）では「閉経後ホルモン補充療法が乳癌リスクに与える影響は小さい」（原文：”The risk of breast cancer attributable to MHT is rare.”）、また、「そのリスク上昇は生活習慣など一般的な要因による上昇と同等かそれよりも低い」と記載されている。

<u>有子宮女性に対するエストロゲン+黄体ホルモン併用療法</u>

・メタ解析

Anothaisintawee T (2013)　OR 1.33 (95%CI：1.30-1.36)

Wang K (2017)　RR 1.76（95%CI：1.56-1.96）

Kim S (2018)　HR 1.59（95%CI：1.40-1.81）

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2019)

1 から 4 年の施行　RR 1.60（95%CI：1.52-1.69）

5 年から 14 年の施行　RR 2.08（95%CI：2.02-2.15）

・上記メタ解析報告以降の大規模 nested case-control 研究

Vinogradovite Y (2020)　OR 1.26（95%CI：1.24-1.29）

・上記メタ解析報告以降のコホート研究のメタ解析

HR 1.72（95%CI：1.44-2.06）Brusselaers N (2018), Holm M (2018), Chiang PH (2019), Sandvei MS (2019), Wang SM (2020)

<u>子宮摘出後女性に対するエストロゲン単独療法</u>

・メタ解析

Yang Z (2017) RR 1.11（95%CI：0.98-1.27）

Wang K (2017)　RR 1.14（95%CI：1.05-1.22）

Kim S (2018)　HR 1.18（95%CI：1.10-1.27）

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2019)

1 から 4 年の施行　　RR 1.17（95%CI：1.10-1.26）

5 年から 14 年の施行　RR 1.33（95%CI：1.28-1.38）

・上記メタ解析報告以降の大規模 nested case-control 研究

Vinogradovite Y (2020)　OR 1.06（95%CI：1.03-1.10）

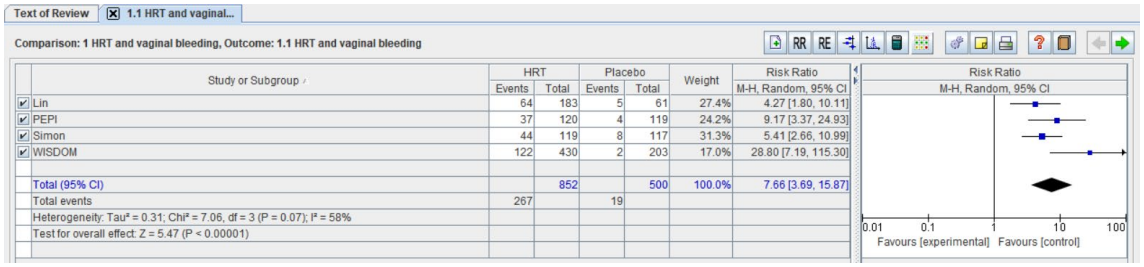
・上記メタ解析報告以降のコホート研究のメタ解析

HR 1.25（95%CI：1.08-1.44）Brusselaers N (2018) Holm M (2018),

Chiang PH (2019), Wang SM (2020)

性器出血

有子宮女性に対する HRT では 8～40%に不正性器出血を認める。
プラセボに対するリスクは 7.7 倍と有意である。



Text of Review | 1.1 HRT and vaginal...

Comparison: 1 HRT and vaginal bleeding, Outcome: 1.1 HRT and vaginal bleeding

Study or Subgroup	HRT Events	HRT Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Lin	64	183	5	61	27.4%	4.27 [1.80, 10.11]
PEPI	37	120	4	119	24.2%	9.17 [3.37, 24.93]
Simon	44	119	8	117	31.3%	5.41 [2.66, 10.99]
WISDOM	122	430	2	203	17.0%	28.80 [7.19, 115.30]
Total (95% CI)		852		500	100.0%	7.66 [3.69, 15.87]
Total events	267		19			

Heterogeneity: Tau² = 0.31; Chi² = 7.06, df = 3 (P = 0.07); I² = 58%

Test for overall effect: Z = 5.47 (P < 0.00001)

Risk Ratio M-H, Random, 95% CI

0.01　0.1　1　10　100

Favours [experimental]　Favours [control]

更年期障害

更年期障害（ホットフラッシュ）に対して HRT は有効であり、その他、不眠、寝汗、膣乾燥感、関節痛や健康関連 QOL なども改善する。

閉経や内分泌に関連した7つの国際学会の共同コンセンサス（2016）では「閉経後女性ホルモン補充療法は閉経に伴う血管運動神経障害様症状に対して、年齢を問わず最も有効である」（原文：" MHT, including tibolone and the combination of conjugated equine estrogens and bazedoxifene

(CE/BZA), is the most effective treatment for vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause at any age.”）と記載されている。
他の治療法と比較したネットワークメタ解析においてもエストロゲンの有用性が示されている。

Cochrane 04

Analysis 2.2. Comparison 2 Any HRT versus placebo: vasomotor outcomes at end of study, Outcome 2 Hot flush frequency - log transformed.

Review: Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes
Comparison: 2 Any HRT versus placebo: vasomotor outcomes at end of study
Outcome: 2 Hot flush frequency - log transformed

Study or subgroup	HRT N	Mean(SD)	Placebo N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Random,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Random,95% CI
Baerug 1998	73	1.5 (1.11)	33	3.92 (0.78)		12.1 %	-2.42 [-2.79, -2.05]
Conard 1995	35	0.09 (0.25)	15	1.38 (0.89)		11.2 %	-1.29 [-1.75, -0.83]
Coope 1975	15	0.57 (1.1)	15	2.1 (1.73)		5.9 %	-1.53 [-2.57, -0.49]
Coope 1981	29	0.81 (1.39)	26	2.24 (1.11)		9.0 %	-1.43 [-2.09, -0.77]
Derman 1995	34	-0.74 (1.3)	36	0.76 (0.73)		10.8 %	-1.50 [-2.00, -1.00]
Notelovitz 2000a	225	1.95 (1.17)	55	3.02 (0.83)		13.1 %	-1.07 [-1.34, -0.80]
Symons 2000 Study 1	149	1.51 (1.13)	38	2.85 (0.9)		12.4 %	-1.34 [-1.68, -1.00]
Symons 2000 Study 2	199	2.02 (1.18)	67	3.45 (0.71)		13.3 %	-1.43 [-1.67, -1.19]
Viklylaeva 1997	32	2.34 (0.85)	28	3.02 (0.61)		12.1 %	-0.68 [-1.05, -0.31]
Total (95% CI)	**791**		**313**			**100.0 %**	**-1.40 [-1.73, -1.07]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.20$; $Chi^2 = 50.11$, df = 8 ($P<0.00001$); $I^2 = 84\%$
Test for overall effect: Z = 8.37 ($P < 0.00001$)

骨量・骨折

HRT により骨量は増加し、骨折リスクは低下する。

閉経や内分泌に関連した 7 つの国際学会の共同コンセンサス（2016）では

・ MHT, including tibolone and CE/BZA, is effective in the prevention of bone loss in postmenopausal women.

・ MHT has been shown to significantly lower the risk of hip, vertebral and other osteoporosis-related fractures in postmenopausal women.

・ MHT is the only therapy available with RCT-proven efficacy of fracture reduction in a

group of postmenopausal women not selected for being at risk of fracture and with mean T-scores in the normal to osteopenic range.
とあり、正常骨量や骨量減少者においても有効であると考えられている。

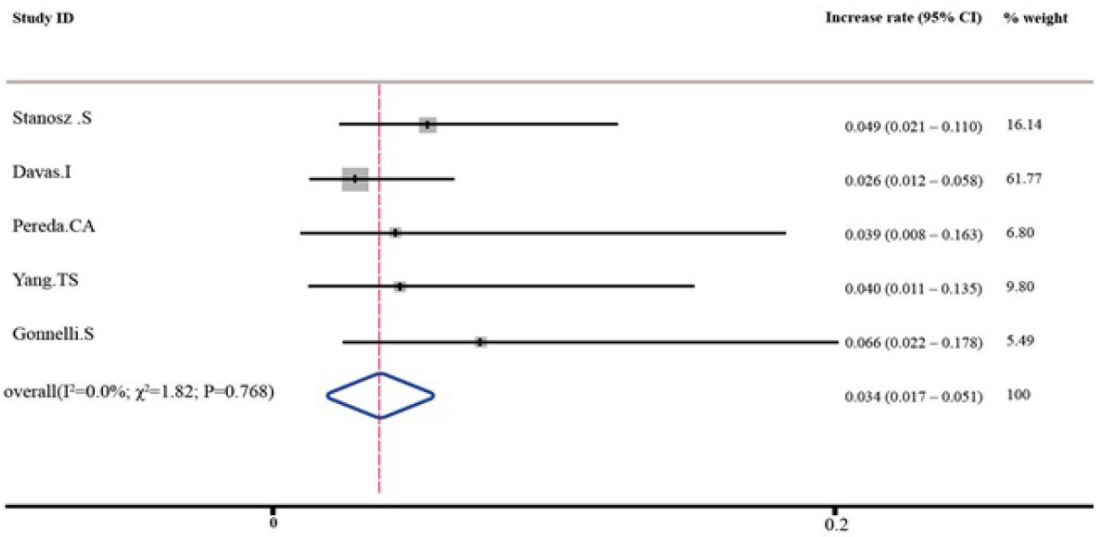


Figure 2. Percent increase in BMD following one year of using transdermal estrogen.

循環器疾患リスク

コクランのメタ解析によれば、HRT は心血管系疾患に対する一次予防にも二次予防にも効果はない。一次予防における脳卒中・VTE・PE リスクを上昇させるが（経皮製剤では上昇しない）、CVD による死亡、非致死性心筋梗塞、狭心症はリスクの増加はない。二次予防においては、 VTE・PE リスクを上昇させるが、CVD による死亡、非致死性心筋梗塞、狭心症、脳卒中のすべてにおいてリスクの増加はない。これらのことから、効果はニュートラルと考えられる。
ただし、閉経後 10 年以内に限るとリスクは低下する（タイミング仮説）。

一次予防
　CVD による死亡

Analysis 1.2. Comparison 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention, Outcome 2 Death (cardiovascular causes).

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention

Outcome: 2 Death (cardiovascular causes)

Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
DOPS 2012	5/502	18/504		19.5 %	0.28 [0.10, 0.75]
WHI 1 2002	39/8506	34/8102		37.9 %	1.09 [0.69, 1.73]
WHI II 2004	62/5310	63/5429		42.6 %	1.01 [0.71, 1.43]
Total (95% CI)	**14318**	**14035**		**100.0 %**	**0.81 [0.47, 1.40]**

Total events: 106 (HT), 115 (Control)

Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 6.46, df = 2 (P = 0.04); I² =69%

Test for overall effect: Z = 0.76 (P = 0.45)

Test for subgroup differences: Not applicable

非致死性心筋梗塞

Analysis 1.3. Comparison 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention, Outcome 3 Non-fatal myocardial infarction.

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention

Outcome: 3 Non-fatal myocardial infarction

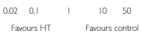
Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
DOPS 2012	1/502	4/504		1.3 %	0.25 [0.03, 2.24]
EPAT 2001	1/111	1/111		0.8 %	1.00 [0.06, 15.79]
ERT II 1979	1/84	3/84		1.2 %	0.33 [0.04, 3.14]
Greenspan 2005	1/187	3/186		1.2 %	0.33 [0.03, 3.16]
STOP IT 2001	8/243	3/123		3.5 %	1.35 [0.36, 5.00]
WHI 1 2002	151/8506	114/8102		44.1 %	1.26 [0.99, 1.61]
WHI II 2004	149/5310	168/5429		47.9 %	0.91 [0.73, 1.13]
Total (95% CI)	**14943**	**14539**		**100.0 %**	**1.02 [0.80, 1.31]**

Total events: 312 (HT), 296 (Control)

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 7.74, df = 6 (P = 0.26); I² =23%

Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)

Test for subgroup differences: Not applicable



脳卒中

Analysis 1.4. Comparison 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention, Outcome 4 Stroke.

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention

Outcome: 4 Stroke

Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
DOPS 2012	11/502	14/504		4.3 %	0.79 [0.36, 1.72]
STOP IT 2001	10/243	3/123		1.6 %	1.69 [0.47, 6.02]
WHI 1 2002	151/8506	107/8102		43.4 %	1.34 [1.05, 1.72]
WHI II 2004	168/5310	127/5429		50.7 %	1.35 [1.08, 1.70]
Total (95% CI)	**14561**	**14158**		**100.0 %**	**1.32 [1.12, 1.56]**

Total events: 340 (HT), 251 (Control)

Heterogeneity: Tau² = 0.0; Chi² = 1.88, df = 3 (P = 0.60); I² =0.0%

Test for overall effect: Z = 3.39 (P = 0.00071)

Test for subgroup differences: Not applicable

狭心症

Analysis 1.5. Comparison 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention, Outcome 5 Angina.

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention

Outcome: 5 Angina

Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
WHI I 2002	106/8506	126/8102		42.8 %	0.80 [0.62, 1.04]
WHI II 2004	163/5310	171/5429		57.2 %	0.97 [0.79, 1.20]
Total (95% CI)	**13816**	**13531**		**100.0 %**	**0.90 [0.74, 1.08]**

Total events: 269 (HT), 297 (Control)

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 1.33$, df = 1 (P = 0.25); $I^2 = 25\%$

Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)

Test for subgroup differences: Not applicable

VTE

Analysis 1.6. Comparison 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention, Outcome 6 Venous thromboembolism.

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention

Outcome: 6 Venous thromboembolism

Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
DOPS 2012	2/502	2/504		4.6 %	1.00 [0.14, 7.10]
Greenspan 2005	2/187	1/186		3.2 %	1.99 [0.18, 21.75]
STOP IT 2001	4/243	1/123		3.8 %	2.02 [0.23, 17.92]
WHI I 2002	167/8506	76/8102		39.3 %	2.09 [1.60, 2.74]
WHI II 2004	111/5310	86/5429		38.8 %	1.32 [1.00, 1.74]
WISDOM 2007	22/2196	3/2189		10.4 %	7.31 [2.19, 24.39]
Total (95% CI)	**16944**	**16533**		**100.0 %**	**1.92 [1.24, 2.99]**

Total events: 308 (HT), 169 (Control)

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.11$; $Chi^2 = 11.46$, df = 5 (P = 0.04); $I^2 = 56\%$

Test for overall effect: Z = 2.90 (P = 0.0037)

Test for subgroup differences: Not applicable

PE

Analysis 1.7. Comparison 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention, Outcome 7 Pulmonary embolism.

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 1 Hormone therapy versus placebo in primary prevention

Outcome: 7 Pulmonary embolism

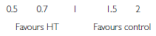
Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
WHI I 2002	86/8506	38/8102		46.9 %	2.16 [1.47, 3.15]
WHI II 2004	52/5310	39/5429		44.5 %	1.36 [0.90, 2.06]
WISDOM 2007	10/2196	2/2189		8.6 %	4.98 [1.09, 22.72]
Total (95% CI)	**16012**	**15720**		**100.0 %**	**1.89 [1.17, 3.04]**

Total events: 148 (HT), 79 (Control)

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.09$; $Chi^2 = 4.35$, df = 2 (P = 0.11); $I^2 = 54\%$

Test for overall effect: Z = 2.62 (P = 0.0087)

Test for subgroup differences: Not applicable



二次予防

CVD 死亡

Analysis 2.2. Comparison 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention, Outcome 2 Death (cardiovascular causes).

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention

Outcome: 2 Death (cardiovascular causes)

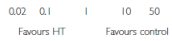
Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
EAGAR 2006	2/40	4/43		2.4 %	0.54 [0.10, 2.78]
ERA 2000	6/204	3/105		3.4 %	1.03 [0.26, 4.03]
ESPRIT 2002	21/513	30/504		21.7 %	0.69 [0.40, 1.18]
HERS I 1998	70/1380	59/1383		56.2 %	1.19 [0.85, 1.67]
WAVE 2002	8/210	6/213		5.9 %	1.35 [0.48, 3.83]
WEST 2001	11/337	13/327		10.3 %	0.82 [0.37, 1.81]
Total (95% CI)	**2684**	**2575**		**100.0 %**	**1.00 [0.78, 1.29]**

Total events: 118 (HT), 115 (Control)

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.0$; $Chi^2 = 3.94$, df = 5 (P = 0.56); $I^2 = 0.0\%$

Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.0)

Test for subgroup differences: Not applicable



非致死性心筋梗塞

Analysis 2.3. Comparison 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention, Outcome 3 Non-fatal myocardial infarction.

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention

Outcome: 3 Non-fatal myocardial infarction

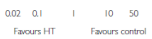
Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
EAGAR 2006	2/40	2/43		1.0 %	1.08 [0.16, 7.27]
ERA 2000	12/204	7/105		4.5 %	0.88 [0.36, 2.17]
ESPRIT 2002	41/513	31/504		17.9 %	1.30 [0.83, 2.04]
HERS I 1998	122/1380	134/1383		66.4 %	0.91 [0.72, 1.15]
WAVE 2002	4/210	4/213		1.9 %	1.01 [0.26, 4.00]
WEST 2001	14/337	12/327		6.3 %	1.13 [0.53, 2.41]
WHISP 2006	3/49	6/51		2.1 %	0.52 [0.14, 1.97]
Total (95% CI)	**2733**	**2626**		**100.0 %**	**0.98 [0.81, 1.18]**

Total events: 198 (HT), 196 (Control)

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.0$; $Chi^2 = 2.94$, df = 6 (P = 0.82); $I^2 = 0.0\%$

Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)

Test for subgroup differences: Not applicable



脳卒中

Analysis 2.4. Comparison 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention, Outcome 4 Stroke.

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention

Outcome: 4 Stroke

Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
ERA 2000	11/200	6/105		4.3 %	0.96 [0.37, 2.53]
ESPRIT 2002	10/513	6/504		4.0 %	1.64 [0.60, 4.47]
HERS I 1998	106/1380	96/1383		56.9 %	1.11 [0.85, 1.44]
WAVE 2002	9/210	4/213		3.0 %	2.28 [0.71, 7.30]
WEST 2001	51/337	52/327		31.9 %	0.95 [0.67, 1.36]
Total (95% CI)	**2640**	**2532**		**100.0 %**	**1.09 [0.89, 1.33]**

Total events: 187 (HT), 164 (Control)

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.0$; $Chi^2 = 2.83$, df = 4 (P = 0.59); $I^2 = 0.0\%$

Test for overall effect: Z = 0.82 (P = 0.41)

Test for subgroup differences: Not applicable

狭心症

Analysis 2.5. Comparison 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention, Outcome 5 Angina.

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention

Outcome: 5 Angina

Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
EAGAR 2006	12/40	10/43		8.6 %	1.29 [0.63, 2.65]
ERA 2000	33/204	22/105		19.0 %	0.77 [0.48, 1.25]
HERS I 1998	109/1380	120/1383		72.4 %	0.91 [0.71, 1.17]
Total (95% CI)	**1624**	**1531**		**100.0 %**	**0.91 [0.74, 1.12]**

Total events: 154 (HT), 152 (Control)
Heterogeneity: Tau² = 0.0; Chi² = 1.34, df = 2 (P = 0.51); I² =0.0%
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)
Test for subgroup differences: Not applicable

VTE

Analysis 2.6. Comparison 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention, Outcome 6 Venous thromboembolism.

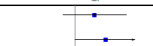
Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention

Outcome: 6 Venous thromboembolism

Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
ERA 2000	7/204	1/105		7.4 %	3.60 [0.45, 28.90]
EVTET 2000	8/71	1/69		7.6 %	7.77 [1.00, 60.53]
HERS I 1998	34/1380	13/1383		51.2 %	2.62 [1.39, 4.94]
WAVE 2002	4/210	4/213		15.8 %	1.01 [0.26, 4.00]
WEST 2001	3/337	4/327		13.7 %	0.73 [0.16, 3.23]
WHISP 2006	1/49	1/51		4.4 %	1.04 [0.07, 16.18]
Total (95% CI)	**2251**	**2148**		**100.0 %**	**2.02 [1.13, 3.62]**

Total events: 57 (HT), 24 (Control)
Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 5.62, df = 5 (P = 0.34); I² =11%
Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.018)
Test for subgroup differences: Not applicable



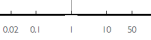
PE

Analysis 2.7. Comparison 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention, Outcome 7 Pulmonary embolism.

Review: Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Comparison: 2 Hormone therapy versus placebo in secondary prevention

Outcome: 7 Pulmonary embolism

Study or subgroup	HT n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Random,95% CI
ESPRIT 2002	3/513	3/504		30.5 %	0.98 [0.20, 4.84]
EVTET 2000	8/71	1/69		20.1 %	7.77 [1.00, 60.53]
HERS I 1998	11/1380	4/1383		49.4 %	2.76 [0.88, 8.63]
Total (95% CI)	**1964**	**1956**		**100.0 %**	**2.48 [0.92, 6.70]**

Total events: 22 (HT), 8 (Control)
Heterogeneity: Tau² = 0.18; Chi² = 2.57, df = 2 (P = 0.28); I² =22%
Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.073)
Test for subgroup differences: Not applicable